

UNIVERSITÉ DE LAUSANNE - FACULTÉ DE MÉDECINE
CLINIQUE OTO-RHINO-LARYNGOLOGIQUE
Directeur : Professeur J.-P. TAILLENS

TRAITEMENT
DES MÉNINGITES OTO-RHINOGÈNES
ET MODIFICATIONS
DU LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN
AU COURS DE LA PÉNICILLINOTHÉRAPIE INTRALOMBAIRE

THÈSE

présentée à la Faculté de Médecine de l'Université de Lausanne
pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Haroutioun KOUMROUYAN

Médecin et Médecin-Dentiste diplômé de la Confédération Suisse,
Docteur en Médecine dentaire,
Chef de clinique d'oto-rhino-laryngologie
à la Clinique universitaire de Berne (Professeur F. ESCHER).

BORDEAUX
IMPRIMERIES DELMAS
6, place Saint-Christoly

1949

TIRÉ A PART DE LA

Revue de Laryngologie, Otologie, Rhinologie de Bordeaux

N° de Septembre-Octobre 1949

UNIVERSITÉ DE LAUSANNE - FACULTÉ DE MÉDECINE
CLINIQUE OTO-RHINO-LARYNGOLOGIQUE
Directeur : Professeur J.-P. TAILLENS

TRAITEMENT
DES MÉNINGITES OTO-RHINOGENÈS
ET MODIFICATIONS
DU LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN
AU COURS DE LA PÉNICILLINOTHÉRAPIE INTRALOMBAIRE

THÈSE

présentée à la Faculté de Médecine de l'Université de Lausanne
pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Haroutioun KOUMROUYAN

Médecin et Médecin-Dentiste diplômé de la Confédération Suisse,

Docteur en Médecine dentaire,

Chef de clinique d'oto-rhino-laryngologie

à la Clinique universitaire de Berne (Professeur E. ESCHER).

BORDEAUX
IMPRIMERIES DELMAS

6, place Saint-Christoly

1949

UNIVERSITE DE LAUSANNE

FACULTE DE MEDECINE

*Le Conseil de la Faculté de médecine de l'Université de Lausanne,
après avoir pris connaissance des rapports favorables de MM. les Pro-
fesseurs*

J.-P. TAILLENS ET STECK,

*et sans se prononcer sur les opinions du candidat, autorise l'impres-
sion de la thèse intitulée :*

**TRAITEMENT DES MENINGITES OTORHINOGENES
ET MODIFICATIONS DU LIQUIDE CEPHALO-RACHIDIEN
AU COURS DE LA PENICILLINOTHERAPIE INTRALOMBAIRE**

*présentée par M. KOUMROUYAN (HAROUTIOUN) pour l'obtention du
grade de Docteur en médecine.*

Lausanne, le 5 août 1949.

Le Doyen,
PROF. W. BOVEN.

A MA CHERE FEMME

A qui je dédie ce petit travail avec la plus grande émotion et reconnaissance, car c'est grâce à sa fidélité à toute épreuve, à son abnégation et son dévouement illimité que durant seize ans j'ai pu poursuivre mes études de médecine dentaire et de médecine, et parfaire pendant plusieurs années d'internat ma formation médicale.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR
DOCTEUR J.-P. TAILLENS

NOTRE MAÎTRE

Que nous prions de trouver ici l'expression de notre profonde reconnaissance pour son aimable accueil dans son service et son enseignement précieux durant nos premières années d'internat en oto-rhino-laryngologie. Nous avons toujours trouvé en lui un patron sûr, compréhensif, indulgent et sévère à la fois, et dont nous garderons un souvenir plein de gratitude et d'amitié.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR DOCTEUR A. BARRAUD

Professeur honoraire.

NOTRE MAÎTRE

Dont la science étendue et la probité intellectuelle rare, jointes à une amabilité touchante, ont joué un rôle décisif dans notre formation médicale. Nous nous faisons un plaisir d'exprimer ici notre profonde reconnaissance et notre admiration.

TRAITEMENT
DES MÉNINGITES OTO-RHINOGÈNES
ET MODIFICATIONS
DU LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN
AU COURS DE LA PÉNICILLINOTHÉRAPIE INTRALOMBAIRE

Parmi les complications intracraniennes des affections auriculaires et sinusales, les méningites occupent certainement la première place, aussi bien par leur fréquence que par leur intérêt clinique. En effet, les affections méningées réalisent le plus souvent d'emblée un tableau clinique aisément reconnaissable, qu'une ponction spinale vient étayer solidement. Par ce fait, un diagnostic immédiat et la mise en marche d'une thérapeutique efficace peuvent considérablement modifier le pronostic d'une affection, qui, malgré le secours de la pénicilline, reste encore assez sévère. Contrairement aux sulfamidés, la possibilité d'injecter avec une grande sécurité la pénicilline, dans les espaces sous-arachnoïdiens a mis au premier plan l'étude du liquide céphalo-rachidien dont les variations cytologiques et chimiques donnent au clinicien les éléments d'appréciation aussi bien pour la conduite thérapeutique que pour l'estimation du pronostic au cours de l'évolution de la maladie. Comme nous verrons plus loin, si les signes cliniques et les bactéries du liquide spinal disparaissent rapidement au cours d'une méningite purulente, l'affection n'est pas guérie pour autant. Les rechutes sont fréquentes et l'issue assez souvent fatale. Il s'agit donc de se baser sur des éléments objectifs fournis par le liquide lombaire, qui permettent de déceler ou de suspecter un processus morbide encore latent, pouvant se ranimer tôt ou tard, dès la cessation du traitement en cours. La question capitale qui se pose à un moment donné de la thérapeutique est la suivante : le malade est-il guéri et peut-on arrêter la pénicilline intrarachidienne ? Car une poursuite

inutile des injections intralombaires comporte tout de même un certain danger pour le système nerveux central et périphérique, sans tenir compte des inconvénients mineurs pour le malade, tandis qu'un arrêt prématuré de celles-ci peut décider de la vie du sujet.

Afin d'apporter notre contribution à cette importante question, nous nous sommes proposé d'étudier les modifications du liquide spinal lors de la pénicillinothérapie intrarachidienne, problème dont s'est occupé déjà notre Maître le professeur TAILLENS dans une étude consacrée à l'allergie pénicillinique et exposée en mai 1948 à la Société suisse d'oto-rhino-laryngologie lors de sa séance annuelle tenue à Sion.

MORTALITE DES MENINGITES

Afin de fixer l'importance du problème, il n'est pas inutile de rappeler la mortalité passée et présente des méningites.

a) AVANT LA CHIMIOTHERAPIE SULFAMIDÉE.

Nous nous contenterons de citer quelques auteurs.

En 1926, BURGER signale un seul cas de guérison dans les méningites rhinogènes. WEDER, passant en revue les cas de la Clinique laryngologique de Bâle durant la période 1925-1940, constate 100 % de mortalité pour 16 cas. ESCHER, en 1942, étudiant ceux de la Clinique otologique de Zurich durant les vingt dernières années, trouve pour 39 cas de méningite purulente otogène et rhinogène également 100 % de mortalité. CUNNING, reprenant quelques milliers de méningites purulentes, constate une mortalité de 95-98 %, de même NÉAL trouve 95 % d'issue fatale pour les méningites de l'influenza et 100 % pour celles à pneumocoques. Enfin APPELBAUM et NELSON, CABLE, DOWLING, etc., arrivent aux mêmes conclusions. Pour GERNEZ-RIEUX, qui réunit 3.000 cas de méningites à streptocoques pour la période 1900-1935, la mortalité est de 97 %.

b) DURANT LA PÉRIODE DES SULFAMIDÉS.

Dans l'ensemble, amélioration considérable des statistiques, avec des variations assez importantes, suivant les auteurs et les formes bactériologiques des méningites.

Voici quelques résultats pour illustrer cette période :

Pour les méningites à pneumocoques. — HODES, en 1943, rapporte 60 cas avec 58 % de mortalité, tandis que DOWLING ne signale que 10 % de guérison; SWEET accuse 37 décès sur 40 malades; APPELBAUM et NELSON rapportent 49 guérisons sur 139 cas (35 %), tandis que WILLIAMS et ses collaborateurs estiment l'amélioration due aux sulfamidés de 35-69 % dans les méningites otogènes.

La mortalité varie donc, suivant les auteurs, entre 35-90 %.

Pour les méningites à streptocoques. — Les résultats sont bien meilleurs. En 1941, GERNEZ-RIEUX et HURIEZ signalent 147 guérisons sur 174 cas et estiment que, dans la littérature française, la mortalité est tombée de 97 à 18 %. BICKEL arrive au même pourcentage pour 148 cas (19 %).

Par contre, pour les méningites à Friedländer, RAMSEIER et MAJOR relate en 1943 30 cas de littérature avec une seule guérison, tandis que BALLENGER réunit en 1942 5 nouveaux cas de méningite à bactéries à anaérobies avec 4 guérisons, alors que le même auteur, en 1939, signalait 10 décès sur 11 cas rapportés dans la littérature.

c) DEPUIS LA PÉNICILLINOTHÉRAPIE.

Il est encore prématuré pour porter un jugement définitif sur les résultats de la pénicillinothérapie conduite par voies parentérale et sous-arachnoïdienne, car les principes régissant l'administration intrathécale sont actuellement en voie de révision, notamment l'injection par voie ventriculaire, lors des méningites à pneumocoques. D'autre part, le schéma de la posologie intralombaire établi et recommandé par le Committee of the National Research Council (U.S.A.), n'est pas unanimement accepté, les doses prescrites s'étant révélées insuffisantes dans les méningites sévères, comme par exemple dans les formes à pneumocoques et staphylocoques. Néanmoins, il nous est possible d'ores et déjà d'avoir une vue d'ensemble, en nous basant sur les publications faites durant les cinq ans, spécialement dans les pays anglo-saxons où l'emploi quasi systématique de la pénicilline dès automne 1943 a permis de faire des observations aussi intéressantes que variées.

Nous avons eu l'occasion de prendre connaissance environ d'un millier de cas de méningites de toute étiologie. Nous nous contenterons de citer un certain nombre, en insistant

surtout sur la bactériologie, qui paraît être décisive pour le pronostic de l'affection.

1° *Méningite à pneumocoques*. — En 1943, KEEFER et ses collaborateurs rapportent 23 cas avec 7 guérisons, mais tous les malades n'avaient pas reçu la pénicilline par voie intrarachidienne. En 1944, WARING et SMITH signalent 11 guérisons sur 12 avec un traitement mixte de sulfamidés et pénicilline. En 1945, SWEET relate 16 cas, 7 guérisons. La même année, APPELBAUM et NELSON obtiennent 39 % de guérisons pour 67 cas. En 1946, JEPSON et WHITTY constatent 5 succès pour 10 cas traités, dont 4 furent soignés par voie intraventriculaire avec 3 échecs. Dans un second rapport de SWEET, nous trouvons 31 cas nouveaux avec 16 guérisons, tandis que SMITH et ses collaborateurs relatent 38 cas avec 9 décès.

2° *Méningites à méningocoques*. — En 1944, ROSENBERG et ARLING rapportent 72 cas, dont 65 à méningocoques, avec un succès total.

3° *Méningites à bacilles de Friedländer*. — Pronostic extrêmement sévère d'après RAMSEIER et MAJOR jusqu'en 1943 (29 décès sur 30 cas). GHISELIN et ROBERTSON pensent rapporter le deuxième cas de guérison connu en 1947 avec traitement mixte sulfamidés et pénicilline.

4° *Méningites à streptocoques*. — D'après KOLMER, guérison de 64 %, cité par LUSCHER et STOECKLIN. LEWY rapporte 3 succès pour 5 cas traités (streptocoques hémolytiques). ROSENBERG et ARLING signalent 3 cas de guérison à streptocoques hémolytiques et 2 à streptocoques viridans. KOEBBE et POTTER relatent 20 méningites otogènes guéries, dont 5 à streptocoques hémolytiques et 1 à viridans; SMITH, SCHILLER et CAIRNS, 37 cas de méningites otogène et rhinogène, dont 8 à streptocoques.

5° *Méningites à H. Influenzae*. — Avec de la pénicilline et des sulfamiés, ZINNEMANN rapporte en 1946, pour 15 cas traités, 8 guérisons, alors que le même auteur ne pouvait qu'obtenir 1 succès pour 5 cas traités uniquement avec les sulfamidés.

Nous arrêtons ici les énumérations. Il est aisé de comprendre les succès comme les échecs, si l'on se rappelle l'effet bactériostatique varié de la pénicilline sur les différentes bactéries. Sans entrer dans les détails, rappelons son action inhibi-

trice sur tous les éléments à G+, ainsi que sur les méningocoques et gonocoques, et certaines anaérobies. Dans le groupe de cocci, streptocoques et méningocoques sont plus sensibles que staphylocoques et pneumocoques, d'où la nécessité d'administrer des doses plus élevées de pénicilline chaque fois que ces bactéries sont incriminées. Au point de vue action comparée de la pénicilline et des sulfamidés, la supériorité de la première se manifeste surtout pour les staphylocoques et les anaérobies.

Il est établi que la pénicilline exerce une action *bactériostatique* en empêchant l'assimilation des facteurs de croissance nécessaires à la division cellulaire (HOBBY, MEYER et CHAFFEE). Aussi BIGGERS a émis la théorie des « survivants » pour expliquer la pénicillinorésistance momentanée de certaines bactéries, qui ne se trouvent pas au moment de l'administration de la pénicilline en division cellulaire. D'où la nécessité d'une pénicillinothérapie prolongée. D'autre part, l'action de bactériostase semble conduire fatalement à la *bactériocidie* et à la *bactériolyse*, car, comme dit TODD, ces différents états ne sont que les différents stades d'un même processus. C'est une question de posologie, au point de vue quantitatif et durée. Il faut tenir également compte de la pénicillino-résistance des éléments, tels que ceux à G— et les quelques G+ comme les *B. anthracis* et *B. coli*, qui peuvent détruire la pénicilline par la production des *antipénicillines* (analogues aux antiphages) ou *pénicillinases*, sortes d'enzyme. Aussi la nécessité, d'après SAUVÉ, de contrôler le pouvoir inhibiteur du sérum sanguin du malade en traitement pour une souche sensible.

Il est capital de tenir compte également de la physiologie de la pénicilline dans l'organisme vivant, surtout au point de vue des règles dominantes : l'absorption et l'élimination.

a) Administrée par voie intraveineuse, la pénicilline disparaît dans le sang au bout de 15 minutes ; dans une proportion de 75 % à 90 % après 30 minutes (DAWSON et HOBBY).

b) Injectée dans les muscles, la pénicilline atteint sa concentration maxima dans le sang déjà 30 minutes après, et la chute de la courbe, qui reste environ en plateau durant une heure, est importante deux heures après l'administration (COOK et GOLDRING).

c) L'élimination de la pénicilline se fait par les urines dans une proportion de 50-68 %, le reste étant neutralisé dans l'organisme. Celle-ci est plus rapide si le médicament a été injecté par la voie intraveineuse que par la voie intramusculaire.

d) La pénicilline, contrairement aux sulfamidés, administrée par voies intramusculaire et intraveineuse ne passe pas la barrière héméo-encéphalitique. Dans tous les cas, la barrière des vaisseaux méningés ne laisse pas passer une quantité suffisante pour que le médicament exerce une action bactériostatique quelconque (RAMMELKAMPF et KEEFER).

e) Injectée dans les espaces sous-arachnoïdiens, l'absorption de la pénicilline est plus lente que par voie parentérale. En effet, 32 heures après, on peut encore la détecter dans le liquide spinal. Dans les méningites, cette résorption est plus rapide, mais on peut déceler le médicament 24 heures après l'administration intralombaire (RAMMELKAMPF et KEEFER).

LIGNE DE CONDUITE DANS LES MENINGITES

Quoique l'accord ne soit pas réalisé sur la conduite à tenir dans les méningites en général, otogènes ou rhinogènes en particulier, il nous est toutefois possible de tracer quelques lignes adoptées par la majorité des auteurs.

1° *Institution d'une thérapeutique médicale ou chirurgicale aussi rapidement que possible.* — En effet, la mortalité dans les premiers jours de la maladie est impressionnante. Le drame se joue fréquemment dans les premières 48 heures. Ainsi, SWEET perd 6 malades sur 16 dans les deux premiers jours.

2° *Dans toutes les méningites de quelque gravité, associer les sulfamidés à la pénicilline.* — Par principe, nous administrons d'emblée ces deux médicaments, sans tenir compte ni de la gravité du tableau clinique, ni du résultat de l'examen bactériologique. Un certain nombre d'auteurs, par contre, réservent cette association aux méningites à pneumo ou staphylocoques, d'autres traitent uniquement avec de la pénicilline.

3° *Injection immédiate de la pénicilline par voie intrarachidienne sans tenir compte de l'aspect du liquide spinal.* — En

effet, il est connu que le liquide peut être clair, mais renfermer des bactéries, de même le liquide reconnu « stérile » peut conduire à la mort. BJORK déclare que la majorité des méningites otogènes et rhinogènes présente un liquide stérile. NEUMANN affirme que le 25 % des cas mortels de méningites oto-rhinogènes n'avaient pas révélé cliniquement des bactéries dans le liquide spinal. En un mot, c'est une question de quantité et de conditions techniques de recherche bactériologique. Nous estimons que la notion de « liquide purulent » ou « puriforme » ou de liquide « septique » ou « stérile » ne doit en aucune manière influencer sur la décision de poursuite de pénicillinothérapie intrarachidienne, si les données cliniques et les autres examens de laboratoire (en particulier leucocytose et vitesse de sédimentation globulaire) ne viennent étayer les renseignements optimistes et favorables fournis par le liquide céphalo-rachidien dans son aspect macroscopique, cytochimique et bactériologique.

4° *Maintenir la pénicillinothérapie aussi longtemps qu'il faut, afin d'avoir une marge de sécurité suffisante.* — N'oublions pas que le surdosage de pénicilline, contrairement aux sulfamidés, ne présente pas d'inconvénients, car sa toxicité est négligeable. Par contre, les rechutes de méningite, lors d'une thérapeutique insuffisamment prolongée, sont fréquentes et redoutables. SWEET signale 4 rechutes sur 16 cas; SMITH, SCHILLER et CAIRNS rapportent 10 récives sur 37 malades. Aussi ces auteurs, avec bien d'autres, insistent sur la prolongation du traitement médicamenteux après la défervescence et la disparition des signes méningés et des bactéries dans le liquide spinal.

5° *Suppression du foyer infectieux.* — La majorité des auteurs préconise une intervention immédiate : mastoïdectomie, évidemment pétro-mastoïdien, intervention sur les différentes cavités sinusales, suivant les nécessités. Notons toutefois quelques voix discordantes : SMITH et CAIRNS estiment que l'opération et l'anesthésie aggravent la situation et préfèrent trépaner la mastoïde dans la période de convalescence. PATERSON et MACBETH recommandent aussi d'attendre quelques jours pour opérer à la fin de la phase aiguë de la méningite, tout au plus ils font une paracentèse s'il y a rétention dans l'oreille moyenne. CAWTHORNE fait une distinction : il s'abstient si la méningite

postotique est précoce, mais préfère attendre quelques jours si elle est tardive, pour bénéficier de l'action bienfaisante de la chimiothérapie.

Nous avons adopté comme principe d'intervenir immédiatement sans tenir compte ni de la gravité de la méningite, ni de la date d'apparition. Jusqu'à présent, nous n'avons pas eu à regretter notre attitude. Exceptionnellement, une seule fois, nous avons essayé de temporiser : il s'agissait d'un cholestéatome compliqué d'une méningite grave. Nous avons reçu le malade 36 heures après le début des signes cliniques. Etant donné la gravité de la situation, nous avons voulu d'abord améliorer quelque peu l'état général par une pénicillinothérapie parentérale et intrarachidienne associée aux sulfamidés. Douze heures après, le malade était mourant. Nous l'avons opéré *in extremis*, mais il expira quelques heures plus tard. Serait-il mort si on l'avait opéré tout de suite ? C'est possible, même probable. En tout cas, nous n'avons rien gagné en voulant temporiser.

PENICILLINOTHERAPIE INTRARACHIDIENNE

Dès le début de l'introduction de la pénicilline en clinique, on l'a utilisée par voie intralombaire, car il fut établi qu'administrée par voie parentérale elle ne pouvait passer la barrière héméo-encéphalique en quantité suffisante pour présenter une action antibiotique (RAMMELKAMPF et KEEFER). WALKER insiste encore sur deux points importants : la pénicilline injectée par voie lombaire n'est pas décelée dans le liquide cisternal dans une mesure importante, par contre administrée par voie cisternale, elle se répand aisément dans l'espace sous-arachnoïdien cérébral et dans les ventricules. ABRAHAMS et ses collaborateurs, expérimentant chez le chat, constatent également que la pénicilline introduite dans les veines ne se retrouve pas dans le liquide céphalo-rachidien, mais, lorsqu'elle est injectée par voie lombaire, elle présente une diffusion suffisante dans les espaces sous-arachnoïdiens cérébraux et ventriculaires. APPELBAUM et NELSON constatent la disparition rapide des pneumocoques dans le liquide céphalo-rachidien purulent dès l'introduction de la pénicilline. Sur 67 malades, le liquide était

déjà stérile chez 53 après 48 heures, mais sur ce nombre 26 seulement guérissent. Ces auteurs insistent en outre sur la normalisation rapide de la glycorrachie en quelques jours et en tirent un pronostic favorable : ainsi, dans 31 cas où le sucre était redevenu normal, 20 guérissent. CASTELLS, GHERARDI et GIANETTO réalisant en clinique dans des conditions expérimentales l'introduction de la pénicilline dans les espaces sous-arachnoïdiens des sujets à liquide céphalo-rachidien normal, arrivent aux conclusions suivantes :

La pénicilline intrarachidienne produit des altérations caractérisées par des signes cliniques de méningite aseptique, et, au point de vue du liquide lombaire, une hypertension associée à une leucocytose avec albuminorrhachie et hypoglycorrachie.

Par contre, JEPSON et WITTHY, qui font des expériences semblables sur des sujets volontaires par l'introduction de 10.000 unités de pénicilline diluées dans 10 cm³ de solution isotonique, arrivent aux conclusions sensiblement différentes : ils ne mentionnent pas d'hypertension ni de variations de sucre. Ils constatent une pléiocytose relative et augmentation de protéines non pas en rapport avec la pénicilline, mais avec les seringues employées (en métal ou en verre) et la technique de préparation des solutions isotoniques utilisées (salines ou eau distillée).

FANCONI signale de son côté une persistance prolongée de monocytose dans le liquide céphalo-rachidien après l'introduction de la pénicilline dans les voies sous-arachnoïdiennes. Enfin, notre Maître, le professeur TAILLENS, signale aux Congrès suisses d'oto-rhino-laryngologie de 1946 et 1948 la réaction méningée pénicillinique caractérisée par une double dysharmonie :

- a) *dysharmonie clinique* : disparition des signes cliniques mais pléiocytose dans le liquide céphalo-rachidien;
- b) *dysharmonie de laboratoire* : forte augmentation des éléments cellulaires avec faible modification du taux de la sérine.

Quant aux principes régissant actuellement la conduite thérapeutique de la pénicilline intrarachidienne, ils peuvent être résumés comme suit :

1° La dose moyenne employée est de 10-30.000 U. par injection. En 1943, le Committee of the National Research Council recommandait 10.000 U. par injection, mais cette dose a été dépassée par de très nombreux praticiens, sans inconvénient.

2° Employer une dilution en raison de 1.000 U. par centimètre cube de solvant isotonique;

3° Avant d'injecter, tiédir la solution à la température du corps, si possible;

4° Répéter les injections au début toutes les 12 heures, puis espacer à 24-48 heures;

5° Injecter toujours une quantité plus faible que la quantité de liquide retiré. SWEET recommande de laisser une différence de 5-15 cm³ dans les cas d'hypertension.

6° La quantité totale introduite par voie lombaire est très variable. Par principe, se limiter aux doses indispensables. APPELBAUM et NELSON ont pu injecter 700.000 U. sans accident; SMITH, DUTHIE et CAIRNS sont parvenus à 970.000 U. sans le moindre incident. Des malades de SMITH reçurent jusqu'à 95 injections intralombaires;

7° Dès l'apparition des signes de blocage spinal, arrêter la pénicilline lombaire et passer, si l'état méningé le nécessite, à la voie cisternale. Certains utilisent d'emblée les deux voies alternativement, afin d'assurer une meilleure diffusion. D'autres, comme RUEDI et ESCHER, préfèrent la voie cisternale et rapportent plusieurs cas traités sans aucun accident;

8° Dans les cas graves, surtout si les pneumocoques sont en cause, comme les cloisonnements dans les espaces sous-arachnoïdiens sont fréquents et assombrissent fatalement le pronostic, la tendance actuelle est d'utiliser alternativement ou uniquement la voie ventriculaire. D'ailleurs, c'est la seule voie qui reste dans les cas de blocage spinal ou cisternal ou lors des cloisonnements de l'espace sous-arachnoïdien cérébral. Par cette méthode, JEPSON et WHITTY traitèrent 4 cas avec un succès, JOHNSON et WALKER sauvèrent 1 cas de méningite grave à staphylocoques. SMITH, à son tour, recommande l'injection ventriculaire comme la seule possibilité de sauver certains cas, Mc CUNE et EVANS rapportent également un succès dû aux injections alternatives intralombaire et ventriculaire dans 1 cas de méningite sévère à staphylocoques.

Il s'agit, en somme, dans les méningites graves, d'utiliser toutes les voies : intralombaire, cisternale ou ventriculaire, pour offrir au malade une chance de guérison.

TOXICOLOGIE ET REACTIONS ALLERGIQUES

Les observations relatives aux réactions allergiques à la pénicilline furent publiées dès 1943. Les manifestations de sensibilisation sont plus ou moins étendues et fugaces, plus ou moins graves; à notre connaissance, jamais mortelles. Elles peuvent apparaître précocement ou tardivement avec toutes les marques de pénicilline, impure ou cristalline. La diathèse allergique du sujet ne semble pas jouer un rôle important, sauf les affections dermatologiques, qui paraissent favoriser les réactions. Elles intéressent la peau, les muqueuses, les articulations, le système nerveux central et périphérique, la température. La pénicilline déclenche ces manifestations allergiques indifféremment, qu'elle soit administrée par voie externe, parentérale, intrarachidienne ou intraventriculaire. Les tests épidermiques ou sous-cutanés sont fréquemment infidèles pour déceler les sujets allergiques.

A. — USAGE EXTERNE ET INJECTION PARENTÉRALE DE PÉNICILLINE.

1° *Réactions cutanées.* — Elles sont d'apparition immédiate ou tardive, surviennent lors d'un usage externe (pénicilline en poudre ou en spray) ou par voie parentérale. La forme d'éruption cutanée est excessivement polymorphe : érythémateuse, urticarienne, morbilliforme ou scarlatiniforme, eczémateuse, érythrodermique ou œdémateuse.

PECK, SIEGAL et BERGAMINI rapportent un cas d'éruption vésiculo-érythémateuse généralisée, la pénicilline ayant été administrée par voie intramusculaire. Ils sont arrivés à désensibiliser leur malade en injectant la pénicilline par doses progressives sous-cutanées. Dans les cas de VICKERS, PYLE et RATTNER, de MICHIE et BAILIE, une dermite importante est apparue après l'application locale de poudre de pénicilline. Dans le premier cas, le 41^e jour de l'application; dans le dernier cas, le 17^e jour. BARKER signale 2 cas de dermite sévère et d'urticaire; MENDEL et PROSE, 4 cas de réaction immédiate

d'érythème, d'œdème accompagné d'éosinophilie. SUCHECKI rapporte à son tour 2 cas d'urticaire, tandis que O'DONOVAN et KLORFAJN 1 cas de dermite généralisée à la suite d'un traitement pénicillinique en spray d'une affection cutanée. MOULONGUET, DE GENNES, KOLODNY et DENHOFF, KEEFER et KRIEP, GORDON, LYONS, rapportent plusieurs cas semblables de réactions cutanées diverses immédiates ou tardives.

Ces manifestations cutanées peuvent être isolées ou associées à une poussée fébrile, à des arthralgies ou à des troubles angio-neurotiques.

2° *Réactions des muqueuses.* — Elles sont très diverses également, mais plus rares que le premier groupe. On a relaté des cas d'injection conjonctivale, d'œdème localisé aux lèvres, aux paupières, à la luvette, au pharynx et à la glotte. Dans le cas de SCHEINBERG, le malade a manifesté un œdème angio-neurotique généralisé par inhalation de pénicilline. Dans le cas de PRICE et ses collaborateurs, l'injection par voie parentérale a déclenché une crise d'asthme excessivement grave.

3° *Réaction à retard, type maladie sérique.* — Dans ce cas, comme lors de la sérothérapie antidiphthérique par exemple, les manifestations surviennent vers le 9^e jour, entre 6^e et 12^e jour pour prendre les limites citées dans les publications. On note une ascension thermique accompagnée d'éruption cutanée (le plus souvent urticarienne), d'arthralgies, parfois d'œdème de paupières, des lèvres et des mains, avec un état général plus ou moins grave : frissons, céphalées, malaise et anorexie (LYONS, HASWELL et WILKINSON, MENDELI et PROSE, PRICE, Mc NAIRY et WHITE, STRAZZA, etc.).

4° *Réaction anaphylactique.* — Elle est du type d'Herzxeimer, caractérisée par un état syncopal, pâleur, hypotonie, pouls rapide et filant, transpiration, angoisse, etc. O'DONOVAN et KLORFAJN relatent un cas semblable qu'ils ont pu désensibiliser parfaitement en administrant peroral de la pénicilline en doses progressives.

5° *Réaction thermique.* — Elle peut être isolée (DE GENNES) ou associée aux symptômes cutanés et autres. Dès l'arrêt de la pénicilline, la défervescence est rapide.

6° *Hydrarthrose allergique.* — Complication rare. SUCHECKI rapporte 4 cas isolés, sans gravité d'ailleurs.

7° *Abcès multiple*. — CALL et GILBERT rapportent le cas curieux d'un malade qui présentait des abcès multiples aux endroits d'injection de pénicilline, sans distinction de la qualité utilisée.

8° *Névrite périphérique*. — Manifestation toxique apparue du 10° au 21° jour, à la suite d'injection parentérale de pénicilline, signalée par KOLB et GRAY, qui relatent 7 cas intéressant les nerfs sciatiques, fémoraux, scapulaires, dorsaux, etc.

B. — INJECTION SOUS-ARACHNOÏDIENNE DE PÉNICILLINE.

Elle peut donner lieu à des phénomènes d'irritation simple ou de réaction toxique grave.

1° *Réaction méningée simple*. — Température, céphalées, vomissement, hypertension du liquide céphalo-rachidien, augmentation cellulaire et des albumines, diminution du sucre, etc.

2° *Arachnoïdite adhésive spinale et cérébrale*. — Signalée par ERICKSON et ses collaborateurs au niveau de la moelle lombaire et par SWEET dans la grande citerne.

3° *Blocage spinal*. — A la suite d'arachnoïdite adhésive (ERICKSON, MASTEN et SUCKIE, SWEET et BAILEY).

4° *Myélopathie transverse*. — Consécutive à l'arachnoïdite adhésive et aux thromboses de veines spinales (SIEGAL et BAILEY). Elle réalise des paraplégies inférieures et des troubles urinaires. Complication grave. Dans les cas relatés par ERICKSON, SWEET et BAILEY, on a dû pratiquer une laminectomie plus ou moins étendue.

5° *Radiculite multiple*. — Elle se manifeste le plus souvent dans la région lombo-sacrée et des dernières racines dorsales. Manifestation sensitive et motrice, urinaire parfois.

6° *Troubles cérébraux centraux*. — Ils sont rares. On a observé des convulsions, de l'aphasie, des paralysies faciales et des membres.

RUSSEL et BECK ont démontré sur les animaux des hémorragies et dégénérescence du cortex par application locale de pénicilline. JOHNSON et WALKER ont constaté des convulsions également chez les animaux qui avaient reçu la pénicilline

intraventriculaire. En clinique, FORREST rapporte un cas d'aphasie et de paralysie faciale accompagnées de parésie de membre supérieur, passagères d'ailleurs, après injection intralombaire. La malade de 27 ans de REULING et CRAMER avait reçu par erreur, en une fois, 500.000 U. intraspinal : elle a présenté des crises de convulsions à répétition durant plusieurs heures, mais s'est rétablie sans séquelles. Le cas de BAILEY, traité par voie intrarachidienne également, a présenté simultanément des convulsions et une paralysie flasque des membres inférieurs par bloc spinal. Les convulsions ont été également observées par administration intraventriculaire de pénicilline (WALKER et JOHNSON).

OBSERVATIONS PERSONNELLES

OBSERVATION I.

Méningite purulente à pneumocoques sur sinusite maxillaire chronique.

(Observation clinique obligeamment communiquée par le Service de médecine interne II [Prof. MICHAUD].)

G. K..., 1897. Le 24 février 1947, entre à l'hôpital, dans le service de médecine interne, pour dysphagie progressive. Diagnostic : anévrisme de l'aorte (Verne luës et Meinicke positives dans le sérum sanguin), et carcinome de l'œsophage. Le 27 février, ascension thermique à 40°: pouls, 100; céphalées, stupor, raideur de la nuque; Kernig +; position en chien de fusil. Leucocytes, 9.500. Fond d'œil normal. V.S., 80 109 mm. Ponction lombaire : liquide trouble; pression initiale, 13 cm. eau. Queckenstedt : normal ddc. Réactions de Nonné et Pandy + + +. Cytologie : polynucléaires, 16.000/3 par mm³; sérine, 1,95 g. ‰; glucose, 2,50 g. ‰; Cl, 4,07 g. ‰. Bactériologie, pneumocoques. B.-W. et Meinicke négatifs. Or colloïdal normal. Injection intrarachidienne, 15.000 U., et cure d'elcosine perorale. Examen O.-R.-L. : sinusite maxillaire bilatérale chronique ignorée par le malade. Bactériologie, pneumocoques. Lavage, pénicilline locale : 50.000 U. de chaque côté.

28 février. Malade éveillé. Température, 38°5. Signes méningés en régression. Ponction lombaire : on retire à peine 2 cm³ de liquide trouble. Pression non mesurable. Cytologie, 24.000 3 polynucléaires. Injection, 15.000 U. de pénicilline. Culture stérile.

1^{er} mars : Température, 37°8. Signes méningés en voie de disparition. Ponction lombaire : liquide moins trouble; pression, 8 cm. eau. Queckenstedt libre. Éléments, 3.600/3 à majorité lymphocytes. A la demande du service de médecine interne, un large drainage transméatique inférieur des sinus maxillaires est pratiqué d'après la technique de Claoué.

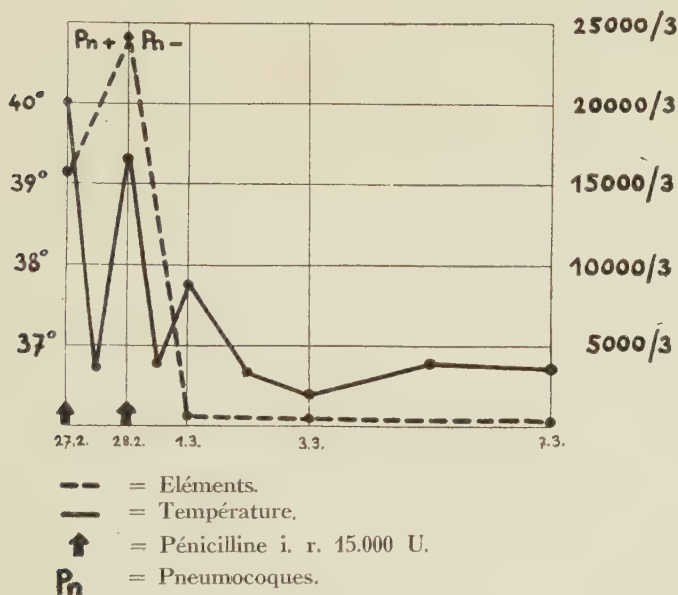
3 mars : Afébrile. Encore des céphalées et raideur de la nuque. Ponction lombaire : liquide clair, avec pression normale. Éléments, 322/3 lymphocytes. Pandy et Nonné +.

7 mars : Afébrile. Se plaint encore de céphalées, mais signes méningés absents. Ponction lombaire : eau de roche; éléments, 140/3 lymphocytes; sérine, 0,28; glucose, 0,65; Cl, 4,47; Pandy +.

Sortie d'hôpital le 16 avril : méningite complètement guérie, les autres affections sont stationnaires.

Epicrise : Il s'agit d'une méningite à pneumocoques consécutive à une sinusite maxillaire bilatérale chronique également à pneumocoques, traitées par un drainage transméatique inférieur, cure d'elcosine perorale et deux injections de pénicilline intrarachidienne 2 fois 15.000 U. Dans les 24 heures, les bactéries disparaissent dans le liquide et la défervescence est totale après 3 jours. Cliniquement, évolution totale en une semaine.

A noter, une semaine après la dernière injection de pénicilline intrarachidienne, la présence dans le liquide de 140/3 lymphocytes par millimètre cube, la sérine à 0,28 et Pandy +.



CAS 1. — Méningite purulente à pneumocoques sur sinusite maxillaire chronique.

OBSERVATION II.

Méningite purulente à diplocoques Gram + sur sinusite ethmoïdo-maxillaire.

R. D., 1934. Enfant hospitalisé à la Clinique ophtalmologique de Lausanne (Prof. STREIFF) pour plastique palpébrale droite (blessure de guerre avec perte de l'œil droit et soudure des paupières). Plusieurs tentatives de plastique sans succès d'avril à juin 1946. Transféré dans notre service pour traitement d'une sinusite ethmoïdo-maxillaire droite chronique du 15 juin au 11 juillet 1946. Cavités sinusales nettoyées après un drainage de Claoué, pénicilline locale et générale, et adénoïdectomie.

Le 10 octobre 1946, nouvelle intervention plastique avec un lambeau dermo-épidermique prélevé sur le bras gauche. Suites opératoires immédiates normales. Le 10^e jour, méningite purulente sur sinusite ethmoïdo-maxillaire droite. Température, 40°. Nausées, céphalées intenses, raideur de la nuque, Kernig +, etc. Leucocytes, 12.400. V.S., 26/46 mm.

Retransféré dans notre service le 21 octobre 1946. Ponction lombaire : pression, 45 cm. eau; liquide trouble. Queckenstedt normal. Cytologie, 9.900/3 polynucléaires. Bactériologie, diplocoques; Gram +. Traitement : cure mixte de pénicilline intramusculaire, 200.000 U. par jour et 7 g. elcosine perorale. Injection intrarachidienne : 25.000 U. deux fois par jour les trois premiers jours et une fois par jour les 4 jours suivants. Réouverture trans-méatique du sinus maxillaire droit.

Evolution : Dans les 24 heures, les bactéries disparaissent dans le liquide céphalo-rachidien, la température est constamment afébrile dès le 7^e jour, les injections intrarachidiennes sont arrêtées dès le 8^e jour, date à laquelle tous les signes méningés sont disparus. La pénicilline parentérale et les sulfamidés sont encore administrés pendant plus de deux semaines.

Modifications du liquide céphalo-rachidien : voir tableau.

DATES	ASPECT	PRESSION en cm. eau	NONNÉ	PANDY	ÉLÉMENTS			SÉRINE	GLUCOSE	CHLORURES	PÉNICILLINE i. r.
					par mm 3/3	Poly- nucléaires	Lympho- cytes				
en gr. 0/00											
21-10-46 matin	trouble	43	+++	+++	9900	+	—	—	—	20.000 U.	
21-10 soir	»	43	++	++	6760	+	—	1,40	0,43	4,15	»
23-10	moins trouble	27	++	++	5760	+	—	—	—	—	20.000 U.
25-10	clair	13	0	(+)	432	+	+	0,40	0,52	4,32	20.000 U.
27-10	»	10	0	0	216	+	+	—	—	—	20.000 U.
30-10	»	10	0	0	75	—	+	0,40	0,57	—	
14-11	»	13	0	0	19	—	+	0,28	0,62	4,50	

OBS. II. — Méningite purulente à diplocoques Gram + sur sinusite ethmoïdo-maxillaire. Evolution du liquide céphalo-rachidien lors de la pénicillinothérapie intralombaire.

REMARQUES. — L'examen de l'évolution du liquide céphalo-rachidien au cours de la pénicillinothérapie intrarachidienne nous permet de formuler les remarques suivantes :

1° Les bactéries diplocoques Gram + ont disparu dans le liquide céphalo-rachidien dans les 24 heures.

2° Le liquide céphalo-rachidien est devenu clair dès le 5^e jour.

3° La chute de la pression fut progressive et parallèle à l'amélioration cytologique et chimique.

4° Au point de vue *cytologique* :

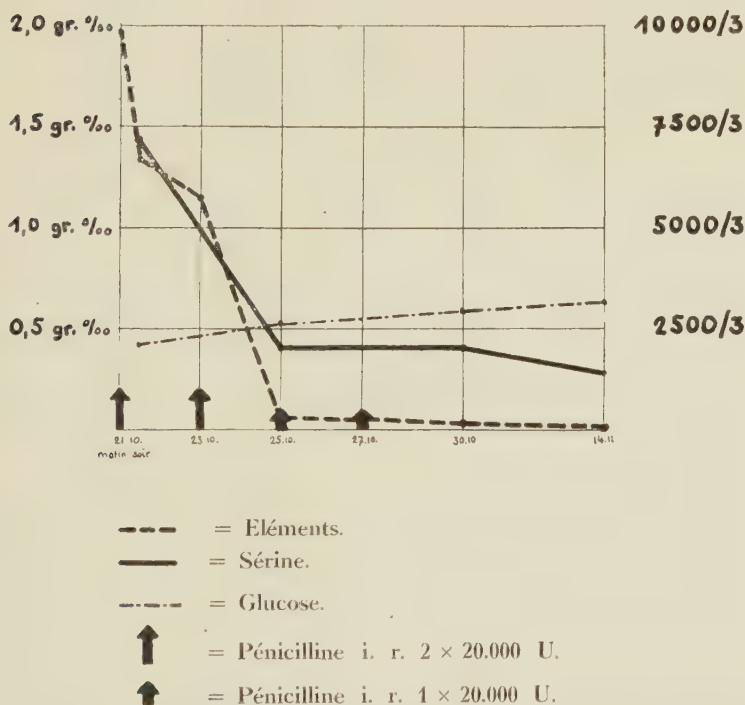
a) La diminution des éléments cellulaires fut constante et parallèle à l'amélioration de l'état général;

b) Les polynucléaires ont été remplacés dès le 5^e jour par les lymphocytes, mais en nombre toujours décroissant.

5° Au point de vue *chimique*.

a) La normalisation de la glyccorrhachie et des chlorures fut parallèle.

b) La normalisation de la sérine fut plus lente que celle du glucose et des chlorures.



CAS 2. — Evolution du liquide C. R. durant la pénicillinothérapie intralombaire.

6° Vue sous le rapport *cyto-chimique*, la chute des éléments figurés fut plus rapide et plus constante que le taux de la sérine.

7° Après la fin clinique de la méningite, le liquide céphalo-rachidien montrait encore une lymphocytose à 216/3 et un taux de sérine à 0,40 g. ‰.

OBSERVATION III.

Oto-mastôidite droite aiguë et méningite purulente consécutive.

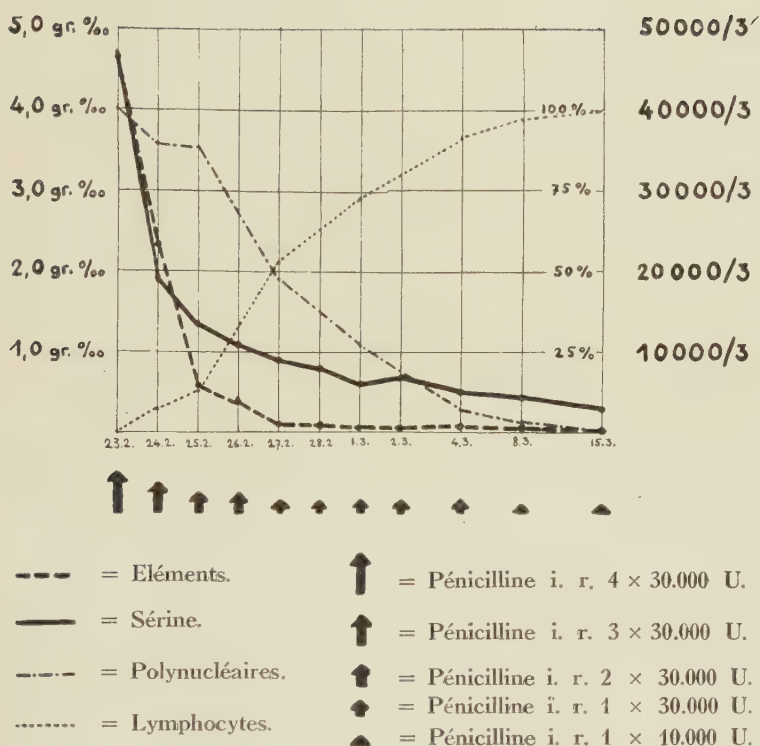
A. H., 56 ans, est reçu le 23 février 1948 dans notre service dans le coma profond. L'affection a débuté le 4 février par une otalgie droite aiguë avec fièvre à 38°. Traité d'abord par 10 grammes d'Irgamid administrés en 3 1/2 jours. Malgré les sulfamidés, la température reste sublébrile et l'oreille droite coule faiblement. Le 17 février, frissons d'une heure avec poussée thermique à 39°. Les jours suivants, répétition des frissons avec clocher fébrile. Dans la nuit du 22 au 23 février, raideur de la nuque et du tronc, trismus maxillaire et confusion mentale.

Status à l'arrivée : Coma profond, dissociation sphymo-thermique. Température, 39°. Pouls, 65 à la minute. Position en chien de fusil, raideur complète de la nuque et du tronc, trismus maxillaire. Petite perforation méso-tympanale postérieure avec écoulement purulent non pulsatile. Bactériologie : pneumocoques. Pas de signes d'extériorisation mastoïdienne, pas de nystagmus. Ponction lombaire : liquide purulent; pression, plus de 42 cm. eau. Queckenstedt libre ddc. Éléments, 46.800,3 polynucléaires par millimètre cube. Nonné et Pandy ++++. Sérine, 4,70; glucose, 0,25; chlorures, 3,88. B.-W. négatif. Bactéries, 0. Injection de 30.000 U. de pénicilline intrarachidienne. Mastoïdectomie droite immédiate sous anesthésie locale. A l'opération, la mastoïde apparaît très pneumatisée, remplie de pus sous pression. Sinus latéral et méninges indemnes.

Evolution : Voir tableau pour évolution du liquide céphalo-rachidien.

DATES	ASPECT	PRESSION en cm. eau	NONNÉ	PANDY	ÉLÉMENTS			SÉRINE	GLUCOSE	CHLORURES	PÉNICILLINE i. r.
					par mm 3/3	Poly- nucléaires en %	Lympho- cytes en %				
23-2-48	Purulent	+ de 42	+++	+++	46.800	100	0	4,70	0,25	3,88	4 × 30.000 U.
24-2	Opalescent	35	+++	+++	23.300	91	9	1,90	0,52	—	3 × 30.000 U.
25-2	»	30	++	++	5.980	87	13	1,35	0,50	3,91	2 × 30.000 U.
26-2	Clair	25	+	+	2.300	—	—	1,10	—	—	2 × 30.000 U.
27-2	»	20	+	+	696	47	53	0,90	0,47	3,94	1 × 30.000 U.
28-2	»	14	+	+	590	—	—	0,75	0,78	—	»
1-3	»	13	±	±	153	30	70	0,60	0,40	—	»
2-3	»	13	±	±	89	—	—	0,70	0,43	—	»
4-3	»	12	0	±	93	10	90	0,50	0,55	4,20	»
8-3	»	17	0	0	66	3	97	0,45	0,53	—	1 × 10.000 U.
15-3	»	18	0	0	30	0	100	0,30	0,40	—	»

Obs. III. — Oto-mastôidite droite aiguë et méningite purulente consécutive. Modifications du liquide céphalo-rachidien lors de la pénicillinothérapie intrarachidienne.



CAS 3. — Evolution du liquide C. R. durant la pénicillinothérapie intralombaire.

Schéma thérapeutique : pénicilline intramusculaire, 480.000 U. par jour; elcosine, 8 g. par jour d'abord par voie parentérale, puis perorale. Ponction lombaire toutes les 6 heures dans les premières 36 heures, avec injection chaque fois de 30.000 U., puis toutes les 12 heures durant deux jours, et, dès le 5^e jour, une ponction lombaire par jour pendant 5 jours, avec chaque fois injection de 30.000 U. cardiotoniques et analeptiques toutes les 3-6 heures.

Douze heures après le début de traitement, le malade commence à sortir de son coma. Les signes méningés cliniques régressent chaque jour. Dès le 5^e jour, la température est définitivement afebrile, céphalées et contractures disparaissent en une semaine. La méningite peut être considérée guérie en 8 jours. Le malade a reçu durant ce temps : pénicilline, 4 millions U. par voie intramusculaire, 450.000 U. par voie lombaire (15 ponctions lombaires) et 70 g. elcosine. Par sécurité, les sulfamidés sont encore administrés pendant plus de 15 jours et la pénicilline durant 6 semaines.

Le malade quitte l'hôpital le 9 avril complètement rétabli.

REMARQUES. — Au sujet de l'évolution du liquide céphalo-rachidien, nous formulerons les observations suivantes :

1° Le liquide purulent, sans bactéries décelables, est devenu opalescent, puis clair en 3 jours.

2° La pression, très hypertendue au début, a chuté progressivement et régulièrement.

3° Au point de vue *cytologique*, le liquide ne renfermait que des polynucléaires au départ; dès le lendemain les lymphocytes ont apparu; le 4° jour polynucléaires et mononucléaires étaient à égalité; 15 jours plus tard, on ne trouvait pratiquement que des lymphocytes. Cette modification de l'aspect cytologique par le remplacement des polynucléaires par des lymphocytes ne s'est pas accompagnée d'une pléiocytose des éléments figurés. Au contraire, ceux-ci diminuèrent chaque jour sensiblement, parallèlement à l'amélioration clinique de la méningite. Par contre, après guérison clinique de la méningite, on trouvait encore dans le liquide céphalo-rachidien une trentaine de lymphocytes par millimètre cube.

4° Le taux de la sérine, très élevé au début, a subi une chute progressive, parallèlement à l'amélioration clinique. Dès la guérison clinique de la méningite, le liquide céphalo-rachidien révélait encore un taux anormal à 0,60 g. ‰.

5° Même considération pour la glycorrachie : taux abaissé au début à 0,25 g. ‰; élévation progressive; mais, à la fin de la méningite, il persiste encore un taux abaissé à 0,40 g. ‰, après une normalisation passagère.

6° Les variations des chlorures furent comme de la sérine et du glucose.

7° 180.000 U. intrarachidiennes injectées en 36 heures par doses de 30.000 à la fois ont été très bien supportées. La dose totale de 470.000 U. intrarachidiennes administrées en 17 ponctions n'ont provoqué aucun incident spinal ou cérébral.

OBSERVATION IV.

Oto-mastôidite bilatérale aiguë et méningite purulente consécutive à pneumocoques. Exitus.

B. F..., bébé de 6 mois. Le 26 avril 1947, température subite à 40°. Les jours suivants, fièvre oscillante autour de 39°. Le 4 mai, afebrile. Le lendemain, la température remonte à 39°. Envoyée à la Clinique infantile de Lausanne (prof. JACCOTTE), puis transférée dans notre service le jour même.

A l'entrée, température 39°2. Raideur de la nuque; voussure tympanale bilatérale sans écoulement, sans signes mastoïdiens. Paracentèse bilatérale : du pus et du sang des deux côtés. Ponction lombaire : liquide trouble; pression, 15 cm. eau. Queckenstedt normal ddc. Cytologie, 483 éléments, dont 50 lymphocytes. Pandy et Nonné ++. Bactériologie : pneumocoques. Mastoïdectomie bilatérale immédiate. Mastoïde assez largement pneumatisée, remplie de granulations et de pus. Pas de lésions méningées.

Evolution : Injection quotidienne de 200.000 U. de pénicilline intramusculaire et 2 ponctions lombaires par jour; chaque fois, injection de 20.000 U. Température irrégulière avec ascension thermique intermittente tous les 3-4 jours à 39°5. Pouls constamment rapide et filant entre 160-180. Bébé somnolent, adynamique, dans la journée état de torpeur permanent.

9 mai : La discordance est frappante entre l'amélioration des résultats des examens de laboratoire (disparition des bactéries dans le liquide et des polynucléaires, etc.) et le tableau clinique inquiétant. Pas de signes neurologiques de localisation. On porte à trois par jour le nombre des ponctions lombaires et des injections intrarachidiennes de pénicilline.

11 mai : Depuis 24 heures, bébé plus réveillé. Réagit aux piqûres pour la première fois, mais la tachycardie persiste. Toujours raideur de la nuque; pas de Babinski; pas de convulsions. Fond d'œil en ordre. Température subfébrile.

14 mai : Subite ascension thermique à 40°. Liquide lombaire redevenu purulent. Oreilles et mastoïdes en ordre. On porte le diagnostic de *méningite enkystée*.

22 mai : Après accalmie de quelques jours, nouvelle poussée fébrile à 40°. Liquide rachidien fortement purulent avec présence de pneumocoques à l'examen direct.

23 mai : La Clinique infantile est consultée pour ponction sous-occipitale, qui est réalisée par le chef de clinique de ce service. Il en sort un liquide purulent sous une forte pression à plus de 42 cm. Quelques minutes plus tard, l'enfant entre en convulsions, puis tombe dans le coma. Exitus 6 heures plus tard.

Autopsie : Couche épaisse de fibrine et de pus recouvrant toute la convexité du cerveau et du cervelet, particulièrement abondant dans la région frontale. L'examen histologique ne montre pas de lésion cérébrale ou veineuse.

Epicrise : Oto-mastoïdite aiguë bilatérale compliquée de méningite purulente enkystée, à pneumocoques, chez un bébé de 6 mois. Mastoïdectomie bilatérale bien supportée. Décharge purulente par intermittence dans le liquide spinal. 28 ponctions lombaires avec injection de pénicilline chaque fois de 20.000 U. pratiquées en 17 jours n'ont pas agi sur la pachyméningite cérébrale. Exitus à la suite d'une ponction sous-occipitale suivie d'injection de pénicilline.

REMARQUES. — Nous sommes ici en présence d'un cas quasi expérimental, à cause de l'enkystement de la pachyméningite cérébrale. Il est remarquable de constater qu'après chaque

décharge purulente la pénicilline intrarachidienne améliore dans les 48 heures le liquide aussi bien au point de vue aspect, tension, que cytologie et éléments chimiques. Il s'agit d'une action locale, strictement sur le liquide spinal; par contre, les lésions sous-arachnoïdiennes cérébrales évoluent pour leur propre compte. La seule ponction sous-occipitale qui a été pratiquée a été fatale. Il est à retenir, d'autre part, que 560.000 U. injectées par voie lombaire n'ont pas produit d'incidents locaux spinaux. Malgré les lésions sous-arachnoïdiennes cérébrales avec des cloisonnements étendus, l'épreuve de Queckenstedt a été toujours normale. Elle présente donc une valeur relative.

A signaler également l'absence des bactéries dans le liquide rachidien, malgré la présence de plaques de pachyméningite cérébrale farcies de pneumocoques, qui n'ont pas été influencées par la pénicilline parentérale et intrarachidienne et l'elcosine parentérale. Rétrospectivement, nous sommes d'avis que nous aurions pu tenter, dès le diagnostic d'enkystement établi, des injections intraventriculaires de pénicilline.

Voir tableau pour évolution du liquide céphalo-rachidien.

DATES	ASPECT	PRESSION en cm. eau	NONNÉ	TANDY	ÉLÉMENTS			SÉRINE	GLUCOSE	CHLORURES	PÉNICILLINE i. r.
					par mm 3/3	Poly- nucléaires en %	Lympho- cytes en %				
en gr. 0/00											
6-3-47	purulent + pneumoc.	45	++	++	483	88	12	—	—	—	2×20.000 U.
7-5	purulent	40	++	++	3.160	82	48	1,20	0,66	4,24	»
9-5	opalescent	25	++	+	204	1	99	1,40	0,50	4,32	3×20.000 U.
12-5	clair	38	++	±	41	0	100	0,65	0,52	—	»
14-5	purulent	42	+++	+++	4.960	80	20	1,65	0,34	4,04	»
17-5	clair	35	+	0	92	1	99	0,57	0,38	4,22	2×20.000 U.
19-5	»	22	+	±	280	1	99	0,55	0,50	4,21	»
22-5	purulent	42	+++	+++	75.000	99	1	—	—	—	»
matin	+ pneumoc.										
22-5											
soir	opalescent	25	+	0	512	10	90	0,65	0,48	4,15	»
23-5	purulent	40	++	++	8.100	80	20	0,65	0,60	4,25	»

Obs. IV. — Oto-mastôidite bilatérale aiguë et méningite purulente consécutive à pneumocoques. Exitus. Evolution du liquide céphalo-rachidien durant le traitement intralombaire de pénicilline.

OBSERVATION V.

Otite moyenne chronique cholestéatomateuse gauche réchauffée, compliquée de méningite purulente.

Ch. S..., 62 ans, souffre d'otorrhée gauche depuis 50 ans. Dès le 29 décembre 1947, otalgie gauche, suivie quelques jours plus tard de fatigue, céphalées, d'inappétence, puis de nausées et quelques vomissements. Le 17 janvier 1948, hospitalisé en médecine interne (prof. MICHAUD) avec suspicion d'abcès cérébral, et le lendemain transféré dans notre service avec diagnostic de méningite sur cholestéatome de l'oreille gauche.

Status d'entrée : Température, 38°3. Pouls, 45. Facies terreux. Confusion mentale, quelques délires; somnolence. Signes classiques de méningite : raideur de la nuque, Kernig et Brudzinski positifs, photophobie, ventre en bateau, signes de Trousseau, rétention vésicale, constipation, intenses céphalées. Pas de signes oculaires, pas de localisation, pas de signes labyrinthiques. A l'oreille gauche, cholestéatome sur une perforation marginale postérieure avec minime écoulement purulent. Leucocytes, 17.500. V.S., 50/73 mm. Ponction lombaire : liquide purulent; pression, 29; Queckenstedt normal. Eléments, 7.000/3, dont 80 % polynucléaires. Nonné et Pandy ++. Sérine, 1,90; glucose, 0,48; chlorure, 4,28. Bactériologie, 0. Evidemment pétro-mastoïdien gauche d'urgence. Status opératoire : cholestéatome de la grosseur d'une noisette avec contenu purulent. Macroscopiquement, cortical interne et méninge indemnes. Pas d'abcès extradural. Sinus latéral en ordre.

Pénicillinothérapie parentérale, 560.000 U. par jour. Deux ponctions lombaires par jour, avec injection de 30.000 U. chaque fois. Elcosine, 10 g. par jour perorale.

Evolution : Température définitivement afebrile une semaine après le traitement. Les 5 premiers jours, 2 ponctions lombaires par jour, et, durant 8 jour, 1 ponction lombaire chaque fois 30.000 U. intrarachidiennes. En 13 jours, le malade reçoit 7.200.000 U. parentérale et 540.000 U. intrarachidiennes de pénicilline et 120 g. elcosine. Après une amélioration constante, apparition dès le 23 janvier d'un nystagmus horizontal gauche d'abord, puis rotatoire bilatéral ensuite, avec prédominance droite, sans vertige, mais accentuation des céphalées. Durée du nystagmus : une semaine. La raideur de la nuque persiste pendant deux semaines, et les céphalées trois semaines. Cliniquement, la méningite paraît guérie après un mois de traitement. Le malade est licencié le 26 mars 1948. Revu en contrôle un mois plus tard. Le malade est hospitalisé à nouveau le 10 mai pour labyrinthite gauche purulente accompagnée de méningite. Le liquide céphalo-rachidien du 11 mai révèle 9.280/3 leucocytes, dont 83 % polynucléaires. D'urgence, une labyrinthotomie antérieure et postérieure est pratiquée (Prof. TAILLENS). A l'opération, on note une nette suppuration des canaux semi-circulaires. Suites opératoires favorables. La méningite est soignée comme lors de la première poussée. Nous ne rapportons pas ici les détails de l'évolution, pour ne pas allonger l'exposé du cas. Le patient quitte l'hôpital le 15 juillet 1948 complètement rétabli.

REMARQUES. — 1° A noter l'évolution lente de la maladie aussi bien, dans la période de déclaration qu'au cours du traitement. Persistance longue des signes cliniques (céphalées, raideur

de la nuque) et des signes liquidien (pression, polynucléaires, hyperalbuminorrhée, etc.).

2° La présence des signes méningés durant plus de deux semaines ne traduisait certainement pas une irritation méningée à la pénicilline, car les polynucléaires prédominaient toujours sur les lymphocytes dans le liquide, et dans l'intervalle un nystagmus était apparu.

3° Ce tableau clinique et cyto-chimique de méningite cholestéatomateuse est à l'opposé de celui du cas précédent, qui était une méningite aiguë sur otite moyenne aiguë et où la disparition des signes méningés avait été aussi rapide que leur apparition.

4° L'amélioration des valeurs de la pression liquidienne, du nombre des éléments cellulaires et leur virage de polynucléaires en monocytes, la normalisation du taux de la sérine et du glucose furent parallèles.

5° Après la guérison clinique de la méningite, il persiste dans le liquide céphalo-rachidien, durant plusieurs semaines, une lymphocytose qui baisse lentement, une hyperalbuminorrhée et hypoglycorrhée de valeur à peu près équivalente. Ainsi, en date du 16 mars, soit un mois après la guérison de la méningite, les valeurs respectives étaient : lymphocytes, 102 3; sérine, 0,50; glucose, 0,47. Ces différentes valeurs sont l'expression d'une réaction d'infection latente, car, après une accalmie de six semaines, le malade réalisa le tableau clinique d'une labyrinthite gauche et de méningite purulente.

6° Malgré l'administration de 300.000 U. intrarachidiennes en cinq jours et de 540.000 U. en 13 jours, nous n'avons pas observé de phénomènes d'intolérance générale ou locale.

7° A noter la sévérité de la méningite, malgré l'absence des bactéries dans le liquide, méningite dite « stérile ».

Voir tableau pour évolution du liquide céphalo-rachidien.

DATES	ASPECT	PRESSION en cm. eau	NONNÉ	PANDY	ÉLÉMENTS			SÉRINE	GLUCOSE	CHLORURES	PÉNICILLINE i. r.
					par mm 3/3	Poly- nucléaires en %	Lympho- cytes en %				
en gr. 0/00											
17-1-48	purulent	29	++	++	7.000	80	20	1,90	0,48	4,28	2×30.000 U.
19-1-48	trouble	28	++	++	3.500	90	10	0,80	0,50	4,21	2×30.000 U.
21-1-48	opalescent	28	+	+	1.640	86	14	0,73	0,42	4,22	2×30.000 U.
22-1-48	opalescent	20	+	±	770	87	13	—	—	—	2×30.000 U.
23-1-48	opalescent	20	+	±	333	75	25	1,20	—	—	4×30.000 U.
26-1-48	opalescent	20	+	±	624	—	—	0,85	0,37	4,32	4×30.000 U.
28-1-48	clair	21	+	±	372	25	75	0,60	0,46	—	1×30.000 U.
30-1-48	clair	18	+	±	123	—	—	0,80	0,40	—	4×30.000 U.
31-1-48	clair	17	+	±	210	40	60	0,45	0,47	—	4×30.000 U.
6-2-48	clair	17	+	+	67	33	67	—	—	—	4×30.000 U.
9-2-48	clair	18	++	+	69	8	92	4,25	0,39	—	4×10.000 U. (dernière)
18-2-48	clair	15	+	+	148	—	—	0,85	0,45	—	
25-2-48	clair	14	±	0	354	5	95	0,75	0,38	4,36	
9-3-48	clair	13	±	0	274	3	97	0,55	0,50	—	
16-3-48	clair	14	±	0	107	5	95	0,50	0,47	—	
23-3-48	clair	16	±	0	143	—	—	0,50	0,53	—	
20-4-48	clair	15	±	0	33	5	95	0,42	0,56	—	

Obs. V. — Otite moyenne chronique cholestéatomateuse gauche réchauffée compliquée de méningite purulente. Evolution du liquide céphalo-rachidien.

Les trois cas suivants sont rapportés afin de montrer l'impuissance de la pénicillinothérapie dans les méningites suraiguës.

OBSERVATION VI.

Otomastoïdite droite aiguë et méningite consécutive. Exitus.

A. Ch..., 52 ans. Le 1^{er} avril 1946, otalgie droite avec acouphènes. Température subfébrile, pas d'otorrhée. Examiné à notre Polyclinique le 4 avril : otite moyenne droite en voie de guérison, ouïe normale, température à 37°1. Traité en même temps pour une forte sinusite bilatérale. Dans les semaines qui suivent, la sinusite est fortement améliorée. Le malade ne se plaint pas de son oreille. Le 26 avril au soir, subitement, violentes douleurs dans l'oreille droite. Le lendemain, otorrhée droite persistante des douleurs. Le 29 avril, l'écoulement s'arrête, la température monte à 39°5, et le malade devient inconscient. Hospitalisé le 30 avril 1946.

Status d'entrée : Température, 39°5. Pouls, 110. Malade désorienté; légère paralysie faciale gauche inférieure; déviation conjuguée des yeux et de la tête vers la droite; Babinski, gauche; raideur de la nuque, légère stase des vaisseaux rétinien. Leucocytes, 17.600. V.S., 115/123. Ponction lombaire : liquide trouble; pression, 19,5. Queckenstedt faiblement positif ddc. Nonné et Pandey très fortement positives. Cellules, 9.100/3 polynucléaires. Bacté-

ries, streptocoques viridans. Injection intrarachidienne de 10.000 U. de pénicilline. A l'oreille droite, écoulement pulsatile purulent d'une perforation centrale postérieure. Pénicilline parentérale, 200.000 U.

Mastoïdectomie réalisée le 30 avril. Méninges indemnes. Température, 39°8. Le lendemain apparaît une hémiplegie gauche et la paralysie faciale s'accroît. Liquide céphalo-rachidien sans changement, avec 8.640/3 polynucléaires. On pense à une encéphalite suppurée de l'hémisphère droite. Injection de 35.000 U. de pénicilline dans la carotide interne droite. Aucune amélioration. On répète les ponctions lombaires toutes les 12 heures avec injection chaque fois de 20.000 U. Le liquide reste toujours purulent avec 9.800-10.400/ polynucléaires. Exitus le 2 mai 1946 dans le coma.

Il ne nous a pas été possible d'obtenir l'autopsie du cas.

Epicrise : Méningite suraiguë à streptocoques viridans sur oto-mastoïdite droite aiguë, avec des lésions encéphalitiques probables. La pénicilline parentérale, intrarachidienne et intracarotidienne n'arrive pas à améliorer une situation qui conduit à une issue fatale dans les 4 jours.

OBSERVATION VII.

Encéphalite, labyrinthite et méningite purulentes suraiguës, sur cholestéatome surinfecté de l'oreille gauche. Exitus.

G. M..., 39 ans. Otorrhée gauche depuis plusieurs années. Le 7 novembre 1947, otalgie dans la même oreille, qui persiste les jours suivants. Le 9 novembre, le malade consulte un spécialiste, qui fait un lavage. A la suite de cette intervention, les douleurs s'accroissent et la température monte à 40°. Le lendemain, vertiges et vomissements. Hospitalisé le 11 au soir. A l'entrée, la température est à 40°. Confusion mentale. A l'oreille gauche, cholestéatome de l'attique avec légère suppuration. Pas de Ny, ni de déviation de bras. Ponction lombaire : pression normale, liquide eau de roche. Queckenstedt normal. Vu l'état général grave, l'intervention est remise au lendemain. Pénicilline intramusculaire, 500.000 U. par jour. Dans la nuit, la température monte à 41°7 avec aggravation de l'état général. Le 12 novembre, dans la matinée, évidemment pétro-mastoïdien gauche. A la fin de l'opération, crises d'excitation, puis coma. Ponction lombaire : liquide trouble; pression, 17 cm. 2.000 polynucléaires par millimètre cube. Injection de 20.000 U. de pénicilline intrarachidiennes. Le coma persiste malgré tous les stimulants. Exitus le 13 novembre 1947 au matin.

Autopsie : Encéphalite, labyrinthite et méningite purulentes.

A noter le liquide clair obtenu à la première ponction lombaire et seulement les 2.000 polynucléaires de la deuxième ponction, alors que la méningite et la labyrinthite étaient déjà fortement suppurées.

La question que l'on se pose devant cette issue rapidement fatale est la suivante : ne serait-il pas préférable d'intervenir dès l'arrivée du malade à l'hôpital ? Nous avons voulu attendre 12 heures pour opérer dans de meilleures conditions. Cette temporisation n'a, en tout cas, pas été favorable, car l'état général s'est aggravé d'une heure à l'autre.

OBSERVATION VIII.

Méningite purulente consécutive à une sinusite nécrotique ethmoïdo-frontale gauche opérée par voie endonasale. Exitus.

C. Pl., 70 ans. Pansinusite chronique polypeuse bilatérale diagnostiquée et traitée par polypotomie et lavages des sinus maxillaires dès l'automne 1946. Cataracte de l'œil gauche. Le patient nous est envoyé par la Clinique ophtalmologique (Prof. STREIFF) pour traitement préalable de la sinusite. Hospitalisé le 21 juin 1947 dans notre service. Caldwell-Luc bilatéral le 2 juillet. Suites opératoires simples. Le 15 juillet, ouverture endo-nasale du sinus frontal droit. Suites normales. Le 22 juillet, la même intervention est pratiquée à gauche. A part l'atteinte frontale, toute la région ethmoïdale présente une dégénérescence polypeuse avec nécrose étendue. Aussi malgré l'ouverture correcte du sinus frontal, une infection méningée est produite probablement à partir de la région ethmoïdale. Le lendemain soir, température à 39°, céphalées, légère raideur de la nuque. Le 24, aggravation des signes méningés. Ponction lombaire : liquide trouble; pression, 19 cm. eau. Nonné et Pandy ++++. Eléments, 14.960/3 polynucléaires. Sérine, 6 g.; glucose, trace; chlorures, 3,69 g. % Injection de 10.000 U. de pénicilline intrarachidiennes et 500.000 parentérales; elcosine, 8 g. p.d. perorale. L'injection intralombaire est répétée toutes les 12 heures. Le liquide reste inchangé. Le 25 juillet au soir, coma et exitus dans la nuit.

La méningite déclarée 24 heures après l'ouverture endonasale du sinus frontal a été fatale en 48 heures, malgré l'administration immédiate de la pénicilline par voies parentérale et rachidienne. L'affection méningée conserve donc toute sa sévérité.

OBSERVATION IX.

Méningite purulente sur otite moyenne chronique réchauffée à streptocoques hémolytiques.

Mme B. B., 53 ans. Depuis 3 ans, otorrhée gauche par intermittence. A la suite d'un rhume, otalgie gauche violente depuis quelques jours, accompagnée d'un écoulement abondant. Entrée dans notre service le 25 juin 1946 suspecte de mastoïdite.

Status d'entrée : Très mauvais état général; température 39°5; pouls, 130; léger souffle systolique à la pointe. A l'oreille gauche : écoulement purulent abondant pulsatile d'une perforation marginale. Bactériologie : streptocoques hémolytiques. Palper mastoïdien douloureux, pas de signes méningés, ni labyrinthiques. On institue une cure d'elcosine : 7 g. par jour.

Evolution : Les deux jours suivants, ascension thermique à 38°2 et 39°8 en clocher et apparition des signes méningés. Ponction lombaire le 29 juin : liquide purulent; pression, 35 cm. Queckenstedt normal à droite, pathologique à gauche. Pandy et Nonné ++. Eléments : 7220/3 globules blancs, dont 78 % polynucléaires et 22 % lymphocytes. Sérine à 1,95. Pénicilline parentérale 200.000 U par jour. Mastoïdectomie gauche. A l'opération, découverte d'un abcès extradural de la grosseur d'une petite noix. Suites opératoires favorables. Fin clinique de la méningite en six jours et arrêt de la pénicilline intrarachidienne le 8 juin.

Le 21 août, infarctus du myocarde, qui évolue favorablement. La malade quitte l'hôpital le 14 septembre, complètement rétablie du côté auriculaire et méningé.

REMARQUES. — 1° La malade a reçu en 7 jours, par voie intrarachidienne, 90.000 U. les deux premiers jours et 100.000 U. les 5 derniers jours sans incident.

2° Après la disparition des signes cliniques de méningite, nous avons arrêté les injections intralombaires. La dernière est du 8 juillet. Une semaine plus tard, le contrôle liquidien montrait la persistance encore de 80 éléments lymphocytaires par millimètre cube et une sérine de 0,58 g. ‰.

3° L'irritation méningée pénicillinique de la seconde phase est une découverte de laboratoire, sans expression clinique. Elle est caractérisée par un liquide clair, pression normale, disparition polynucléaire, absence de bactéries.

Voir tableau annexe.

DATES	ASPECT	PRESSION 90 cm. eau	NONNE	PANDY	ÉLÉMENTS			SERINE	GLUCOSE	CHLORURES	PÉNICILLINE i. r.
					par mm 3/3	Poly- nucléaires en %	Lympho- cytes en %				
								en gr. 0/00			
29-6-46	puriforme	35	++	++	7.220	78	22	1,93			5×20.000 U. (du 29-6 au 1-7)
2-7	trouble	42	++	++	5.120	79	21	—			1×20.000 U.
3-7	»	47	++	++	5.660	—	—	0,63			1×20.000 U.
8-7	clair	43	+	+	223	1	99	0,75			1×20.000 U.
13-7	eau de roche	43	+	0	250	1	99	0,50			

OBS. IX. — Méningite purulente sur otite moyenne chronique réchauffée à streptocoques hémolytiques.

Modifications du liquide céphalo-rachidien.

OBSERVATION X.

Pansinusite suppurée compliquée de phlegmon orbitaire, de méningite et d'encéphalite non suppurée avec crises jacksoniennes et hémiplégie transitoire. Guérison.

Nous ne donnerons qu'un bref résumé de ce cas dont l'histoire clinique est très longue.

P. R..., 9 ans. Hospitalisé d'urgence le 11 octobre 1946 pour sinusite ethmoïdo-maxillaire bilatérale aiguë avec du pus liquide sous pression, à staphylocoques dorés et streptocoques, compliquée de phlegmon orbitaire et méningite puriforme aseptique.

A l'entrée, température, 39°5; pouls, 120; exophtalmie et abaissement du globe oculaire gauche avec chemosis, limitation des mouvements et léger œdème rétinien. Leucocytose, 19.400. V. S., 94 mm. la première h. Ponction lombaire : liquide eau de roche; pression, 33 cm.; sérine, 0,46;

sucré, 0,60. chlorures, 4,16; pas de bactéries. Malgré le drainage immédiat des sinus maxillaires par les méats inférieurs et une cure intense d'elcosine et de pénicilline parentérale et intra-rachidienne, aggravation des signes méningés cliniques et liquidiens. Alors que tout paraît en voie de guérison, l'enfant fait une dissémination septique le 19 octobre avec manifestations de crises jacksoniennes généralisées suivies d'une hémiplegie totale droite avec aphasie et nouvelle poussée méningée. La méningite guérit rapidement, tandis que la complication encéphalitique mettra deux mois pour disparaître, mais sans abcédation, en restant toujours au stade d'encéphalite localisée non suppurée. Guérison complète, sans séquelles paralytiques.

Voir tableau annexe pour évolution du liquide céphalo-rachidien.

DATES	ASPECT	PRESSION en cm. eau	NONNÉ	PANDY	ÉLÉMENTS			SÉRINE	GLUCOSE	CHLORURES	PENICILLINE i. r.
					par mm 3/3	Poly- nucléaire en %	Lympho- cytes en %				
en gr. 0/00											
12-10-46	eau de roche	33	+	++	336	100	0	0,46	0,60	4,16	2 × 20.000 U.
13-10	trouble	35	++	++	1.510	100	0	—	—	—	»
18-10	clair	30	+	+	492	50	50	0,50	0,42	4,28	1 × 20.000 U.
21-10	trouble	35	+	+	2.432	100	0	0,36	0,44	4,29	2 × 20.000 U.
23-10	»	32	++	++	7.408	100	0	—	—	—	1 × 20.000 U.
25-10	clair	25	±	0	308	50	50	0,34	0,35	4,30	»
30-10	»	18	±	0	78	0	100	0,42	0,35	4,02	»
2-11	»	—	—	—	37	0	100	0,38	0,45	4,34	Arrêt
14-11	eau de roche	12	0	0	15	0	100	0,30	0,54	4,35	↓ 1 × 10.000 U. » + antistine
10-12	»	14	±	±	198	1	99	0,30	0,60	4,32	
20-12	»	13	0	0	41	0	100	0,30	0,55	4,35	
31-12	»	14	0	0	41	0	100	0,25	0,45	4,31	
4-1-47	»	14	0	0	60	0	100	0,23	0,50	4,30	
14-1	»	14	0	0	56	0	100	0,18	0,49	4,39	
31-1	»	17	0	0	14	0	100	0,20	0,45	4,31	
4-3	»	18	0	0	20	0	100	0,22	0,53	4,45	
18-3	»	16	0	0	27	0	100	0,14	0,67	4,41	
28-3	»	14	0	0	20	0	100	0,14	0,60	4,37	
9-4	»	18	0	0	35	0	100	0,20	0,57	4,39	

OBS. X. — Pansinusite suppurée. Méningite et encéphalite consécutives. Evolution du liquide lombaire.

REMARQUES. — 1° Le malade a reçu 750.000 U. de pénicilline intrarachidiennes en 30 injections. La dose maxima quotidienne fut de 50.000 U. 42 contrôles du liquide céphalo-rachidien ont été effectués.

2° Aucun incident n'est à signaler à la suite de l'administration intraspinal de pénicilline.

3° Après la guérison de la première poussée méningée, l'élévation des éléments polynucléaires dès le 21 octobre est due à une seconde poussée de méningite correspondant à la

déclaration de l'encéphalite avec des crises jacksoniennes, survenues le 20 octobre. Elle n'est certainement pas une réaction pénicillinique malgré la non-augmentation de la sérine, car il ne s'agit pas de lymphocytose liquidienne, mais d'une polynucléose avec ascension thermique et signes cérébraux graves.

4° L'augmentation des éléments lymphocytaires, modérée d'ailleurs, 66 par millimètre cube, constatée le 10 décembre, correspondait au début d'une primo-inoculation tuberculeuse de l'hémithorax droit avec adénite hilare et virage de Mantoux. Nous considérons cette pléiocytose passagère comme une réaction méningée allergique à la pénicilline, administrée intensivement à titre expérimental, par voie intramusculaire. Car, après la cessation de la cure de pénicilline, la chute de cette lymphocytose liquidienne fut immédiate.

5° Les injections de pénicilline intrarachidiennes de 10.000 U. du 31 décembre 1946 à avril 1947 furent faites à titre expérimental, car la méningite était terminée depuis plus de six semaines. Confirmant les constatations précédentes, ces injections n'ont pas modifié le liquide céphalo-rachidien, ni au point de vue cytologique, ni chimique.

6° Quatre mois après la dernière injection de pénicilline intrarachidienne, le liquide céphalo-rachidien présentait encore quelques lymphocytes, 12 par millimètre cube, alors que le taux de la sérine était redevenu normal depuis plusieurs mois.

CONCLUSIONS

Il est évident que, malgré le secours de la pénicilline, les méningites, otogènes et rhinogènes en particulier, présentent encore un pronostic sérieux. Suivant les auteurs, la mortalité varie entre 20-40 %, dont une grande partie durant les premiers jours de la maladie. Aussi, au point de vue thérapeutique, il n'est pas exagéré de mettre tout en œuvre dès que le diagnostic est établi d'une façon certaine.

Dans les grandes lignes, nous pourrions énoncer comme suit les principes régissant la conduite thérapeutique dans les méningites oto-rhinogènes :

1° *Administration automatique des sulfamidés et de la pénicilline*, dès le premier jour, sans tenir compte des bactéries en cause. Si possible, il est préférable de recourir à la voie perorale pour les sulfamidés et à la voie parentérale pour la pénicilline.

2° *Association du traitement chirurgical et chimiothérapique* dès le premier jour de la maladie.

3° *Administration précoce de la pénicilline intralombaire* sans tenir compte du résultat des examens bactériologiques du liquide céphalo-rachidien.

4° *Nécessité de poursuivre les injections intrarachidiennes* aussi longtemps que l'état clinique n'est pas rassurant. Nous pensons qu'il est prudent de se baser sur les données suivantes du liquide céphalo-rachidien avant d'arrêter les injections lombaires :

- a) disparition des bactéries;
- b) disparition des polynucléaires;
- c) chute progressive des lymphocytes autour de 50 par millimètre cube;
- d) normalisation de la pression et de l'aspect du liquide;
- e) chute et stabilisation de l'albuminorrachie autour de 0,40 g. ‰;
- f) élévation et stabilisation de la glycorrachie autour de 0,50 g. ‰.

5° *Nécessité d'administrer les antibiotiques aussi longtemps* que, à part la normalisation du liquide céphalo-rachidien, l'état général du malade, la température, la leucocytose et la vitesse de sédimentation globulaire ne sont pas satisfaisants.

Il faut relever la différence essentielle des réactions méningées à la pénicilline intralombaire, chez une personne bien portante et chez une méningite. Les différentes expérimentations prouvent que l'introduction de la pénicilline dans les espaces méningés vierges produit le plus souvent un méningisme net réalisant un tableau clinique classique morbide : fièvre, céphalées, vomissements, raideur de la nuque, hypertension du liquide céphalo-rachidien, pléiocytose (lymphocytose jusqu'à plusieurs mille par millimètre cube), hyperalbuminorrhachie, hypoglycorrhachie. Par contre, la réaction pénicillinique des méninges chez un méningitique cliniquement guéri est totalement différente : absence de la fièvre et des céphalées, des vomissements, des contractures musculaires, liquide spinal clair, avec une tension normale, lymphocytose minime (50-100 éléments par millimètre cube), légère modification du taux de la sérine et du glucose.

Nous nous permettons d'insister sur ce point, car il serait dangereux d'arrêter précocement la pénicilline intrarachidienne, en pensant à une réaction allergique, alors qu'il s'agit de signes méningés infectieux. Les différents tableaux que nous rapportons, relatifs à l'évolution du liquide céphalo-rachidien durant la pénicillinothérapie intralombaire, sont assez éloquents pour montrer que les bactéries et les polynucléaires disparaissent rapidement en quelques jours, alors que la méningite est loin d'être guérie. La preuve indiscutable est que la poursuite de la pénicilline intrarachidienne abaisse progressivement la pression liquidienne, la lymphocytose de plusieurs mille à une centaine et normalise les taux de sérine, du glucose et des chlorures.

Pour schématiser notre pensée, nous dirons qu'il ne faut pas arrêter la pénicillinothérapie intrarachidienne aussi longtemps qu'après la défervescence et la disparition des signes cliniques (céphalées, raideur de la nuque, ralentissement du pouls, etc.), le liquide céphalo-rachidien n'est pas redevenu clair avec une pression normale, et si les polynucléaires n'ont

pas été remplacés par des lymphocytes avec chute de leur nombre jusqu'à une centaine et si la glycorrachie et l'albuminorrachie ne tendent pas définitivement à la normalisation.

Il est permis actuellement d'être persévérant dans les injections intralombaires d'autant plus que les accidents sont relativement rares. Les nombreuses complications spinales et cérébrales rapportées ont été observées surtout durant les premières années d'administration, alors que la pénicilline contenait encore des impuretés évidentes. Nous n'avons observé aucune complication nerveuse jusqu'à présent, après 250 injections intralombaires.

Les doses employées ont varié entre 10-30.000 U. parfois. La dose quotidienne que nous avons utilisée fut en rapport direct avec la gravité du cas. Le maximum fut injecté dans un cas extrêmement grave où le malade fut tiré de son coma après avoir reçu 4 fois 30.000 U. dans les 24 heures. La dose totale maxima que nous avons atteinte fut de 750.000 U. faites en 30 injections.

Plusieurs mois après l'arrêt des injections lombaires, le liquide céphalo-rachidien montre encore de faibles modifications qui doivent être attribuées à l'irritation méningée pénicillinique : légère lymphocytose (autour de 50 éléments), un taux de sérine augmenté entre 0,40-0,50 g. ‰, parfois une glycorrachie abaissée autour de 0,50 g. ‰. Mais, dans tous les cas de guérison, l'évolution du liquide céphalo-rachidien montre qu'il y a un parallélisme quasi mathématique entre la disparition des signes cliniques et la normalisation du liquide céphalo-rachidien aussi bien au point de vue aspect, pression, que valeurs cyto-chimiques. Les faibles variantes signalées plus haut ne sont que des découvertes de laboratoire, sans importance clinique.

RÉSUMÉ

Relation de 10 cas de méningites suppurées oto-rhinogènes, dont 4 terminées par exitus. Etude détaillée du liquide céphalo-rachidien au cours de la pénicillinothérapie, afin de montrer la nécessité des injections intralombaires prolongées. Ne pas se contenter de la disparition des signes cliniques de méningites, mais, après la disparition des bactéries et des polynucléaires, poursuivre l'administration intraspinale jusqu'à la normalisation de la pression, de la lymphocytose de la seconde phase et des taux de la sérine du glucose et des chlorures. Les réactions méningées pénicilliniqes post-méningitiques sont relativement faibles : en moyenne 50 lymphocytes par millimètre cube, sérine autour de 0,40 g. ‰ et glucose à 0,50 g. ‰. Elles sont découvertes par les examens de laboratoire, mais ne présentent aucune expression clinique.

BIBLIOGRAPHIE

- ABRAHAMS (E. P.) et coll. — *Lancet*, 177, 1941.
APPELBAUM (E.) et NELSON (J.). — *J.A.M.A.*, 128, 778, 1945.
BAILEY (P.). — *Ann. Surg.*, 122, 917, 1945.
BALLENGER (J. J.) et coll. — *Ann. oto-rhino-laryng.*, 52, 895, 1943.
BARKER (A. N.). — *Lancet*, 1, 177, 1945.
BICKEL (G.). — *Rev. Med. S. Rom.*, 61, 461, 1941.
BIGGERS (J. W.). — *Lancet*, 2, 497, 1944.
BLOIS (E. DE). — *Arch. otolaryng.*, 44, 175, 1946.
BOSHES (B.). — *J.A.M.A.*, 132, 564, 1946.
CABLE (J. V.). — *Lancet*, 73, 1939.
CACIOPPO (L. T.). — *Arch. otolaryng.*, 42, 47, 1945.
CAIRNS (H. C.) et coll. — *Lancet*, 1944, 655.
CALL (R. A.) et GILBERT (R. A.). — *J.A.M.A.*, 134, 1475, 1947.
CASTELS (C.) et coll. — *Ref. Ann. d'oto-laryng.*, 64, 519, 1947.
COURVILLE (C. B.) et ROSENVOLD (L. H.). — *Arch. otolaryng.*, 27, 692, 1938.
CRIEP (L. H.). — *J.A.M.A.*, 126, 429, 1944.
DOWLING (H. F.) et coll. — *New England J. med.*, 226, 1015, 1942.
EAGLETON (W. P.). — *Arch. otolaryng.*, 32, 54, 1940.
EBERT (E.). — *Arch. otolaryng.*, 41, 48, 1945.
ERICKSON (Th. C.) et coll. — *J.A.M.A.*, 132, 561, 1946.
ESCHER (F.). — *Practica oto-rhino-laryng.*, IX, 116, 1947.
— *Praxis*, 11 déc. 1947.
— *Practica*, 4, 23, 1942.
FORREST (A. R.). — *Brit. med. Journ.*, 2, 805, 1945.
GENNES (L. DE) et coll. — *Presse médicale*, 8 mars 1947.
GERNEZ-RIEUX (Ch.) et HURIEZ (Cl.). — *Ref. Zblt. für Hals-Nasen, etc.*, 35, 670, 1941.
GHISELIN (A.) et ROBERTSON (R.). — *Arch. otolaryng.*, 45, 432, 1947.
GOLDMANN (L.) et coll. — *J.A.M.A.*, 131, 883, 1946.
GORDON (E. L.). — *J.A.M.A.*, 131, 726, 1946.
GRANGÉ (L.). — *Rev. de laryng.*, 53, 310, 1932.
HAGERUP (G.). — *Acta O. R. L.*, 24, 321, 1936.
HASWELL (R. E.) et WILKINSON (J. F.). — *Lancet*, 1, 308, 1946.
HODES (H. L.) et coll. — *J.A.M.A.*, 113, 1614, 1939.
— *J.A.M.A.*, 121, 1334, 1943.
JEPSON (R. P.) et WHITTY (C. W. M.). — *Lancet*, 1, 228, 1946.
JOHNSON (H. C.) et WALKER (A. E.). — *J.A.M.A.*, 127, 217, 1945.
KEEFER (C. S.) et coll. — *J.A.M.A.*, 122, 1217, 1943.
KOEBE (E. E.) et POTTER (J. J.). — *Arch. otolaryng.*, 40, 382, 1944.
KOLB (L. C.) et GRAY (S. J.). — *J.A.M.A.*, 132, 323, 1946.
KOLODNY (M. H.) et DENHOFF (E.). — *J.A.M.A.*, 130, 1058, 1946.
KRAMER (R.) et SOM (M. L.). — *Arch. otolaryng.*, 32, 744, 1940.
LEWY (R. B.). — *Ann. of otorhin.*, 46, 1096, 1937.
LOEFFLER (W.) et HEGGLIN (R.). — *Schw. Med. Wschr.*, 75, 425, 1945.
LUESCHER (E.) et STOECKLIN (W.). — *Practica oto-rhino-laryng.*, IX, 96, 1947.

- LYONS (C.). — *J.A.M.A.*, 123, 1007, 1943.
MC CUNE et EVANS (J. M.). — *J.A.M.A.*, 125, 705, 1944.
MENDELL (Th. H.) et ROSE (P. H.). — *Am. Journ. Med. Sc.*, 212, 541, 1946.
MORGINSON (W. J.). — *J.A.M.A.*, 132, 915, 1946.
MOULONGUET (A.). — *Les Annales d'oto-laryng.*, 65, 344, 1948.
MOULONGUET (A.) et coll. — *Les Annales d'oto-laryng.*, 65, 342, 1948.
O'DONOVAN (W. J.) et KLORFAIN. — *Lancet*, 2, 444, 1946.
PECK (S. M.) et coll. — *J.A.M.A.*, 134, 1547, 1947.
PRICE (D. E.) et coll. — *J.A.M.A.*, 128, 183, 1945.
PUTNEY (F. J.). — *Arch. otolaryng.*, 41, 247, 1945.
PYLE (H. D.) et coll. — *Brit. med. Journ.*, 554, 1945.
RAMMELKAMP (C. H.) et KEEFER (C. S.). — *Am. Journ. med. Sc.*, 205, 342, 1943.
REULING (B. R.) et CRAMER (Ch.). — *J.A.M.A.*, 134, 16, 1947.
ROSENBERG (D. H.) et ARLING (P. A.). — *J.A.M.A.*, 125, 1011, 1944.
RUSSEL (D. S.) et BECK (D. J. K.). — *Lancet*, 1, 497, 1945.
SANDS (L. J.). — *J.A.M.A.*, 132, 564, 1946.
SCHEINBERG (D.). — *J.A.M.A.*, 132, 78, 1946.
SIEGAL (S.). — *J.A.M.A.*, 129, 547, 1945.
SMITH (V.), SCHILLER (F.) et CAIRNS (H.). — Réf. *Les Annales d'oto-laryng.*, 65, 201, 1948.
SMITH (H. V.) et coll. — *Lancet*, 1, 185, 1946.
STRAZZA (J. A. jr). — *J.A.M.A.*, 130, 1071, 1946.
SUCHECKI (A. L.). — *Brit. med. Journ.*, 938, 1946.
SWEET (L. K.) et coll. — *J.A.M.A.*, 127, 263, 1945.
TAILLENS (J. P.). — *Practica O.R.L.*, IX, 122, 1947.
— *Practica O.R.L.*, X, 584, 1948.
TODD (E. W.). — *Lancet*, 1, 74, 1945.
VICKERS (H. R.). — *Lancet*, 1, 307, 1946.
WALKER (A.). — *J.A.M.A.*, 132, 565, 1946.
WARING (A. J. jr) et SMITH (M. H. D.). — *J.A.M.A.*, 126, 418, 1944.
WEDER (A.). — *Practica oto-rhin-laryng.*, VIII, 1, 1946.
ZINNEBANN (K.). — *Brit. med. Journ.*, 931, 1946.

